

# La hipótesis de Pedersen no es suficiente: Otros nutrientes además de la glucosa explicarían la macrosomía fetal en pacientes diabéticas gestacionales con sobrepeso y buen control glicémico

PABLO OLMOS<sup>1</sup>, GRETTEL MARTELO<sup>1,a</sup>, VERENA REIMER<sup>2,a</sup>,  
ATTILIO RIGOTTI<sup>1,3</sup>, DOLORES BUSSO<sup>1</sup>, CRISTIÁN BELMAR<sup>4</sup>,  
ROGELIO GONZÁLEZ<sup>4</sup>, DENISSE GOLDENBERG<sup>1,a</sup>, BÁRBARA SAMITH<sup>b</sup>,  
JOSÉ-LUIS SANTOS<sup>c</sup>, MANUEL ESCALONA<sup>d</sup>, THOMAS QUEZADA<sup>e</sup>,  
JORGE FAÚNDEZ<sup>e</sup>, IAN NICKLITSCHKE<sup>e</sup>

## Nutrients other than glucose might explain fetal overgrowth in gestational diabetic pregnancies

*Since 1964, the hypothesis of Pedersen has been used to explain fetal macrosomia observed in gestational diabetes mellitus (GDM), by a mechanism involving maternal hyperglycemia - fetal hyperglycemia - fetal hyperinsulinemia. However, since the 1980-89 decade, it is known that pregnant women with pre-gestational overweight not suffering from GDM still have a higher frequency of fetal macrosomia. Furthermore, pregnant women with GDM, despite being subjected to optimal glycemic control, still show unacceptably high frequencies of fetal macrosomia, a phenomenon that is concentrated in pregnancies with overweight or obesity prior to pregnancy. If glucose is not the single nutrient responsible for fetal macrosomia in pregnant women with gestational diabetes that undergo strict glycemic control, other nutrients may cause excessive fetal growth in pre-pregnancy overweight mothers. In this review, we propose that triglycerides (TG) could be responsible for this accelerated fetal growth. If this hypothesis is validated in animal models and clinical studies, then normal and pathological ranges of TG should be defined, and monitoring of triglyceride levels during pregnancy should be advised as a possible new alternative, besides a good glycemic control, for the management of fetal macrosomia in GDM women with overweight prior to pregnancy.*

(Rev Med Chile 2013; 141: 1441-1448)

**Key words:** Gestational Diabetes; Pregnancy complications; Triglycerides.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que comienza o es diagnosticada por primera vez durante un embarazo. Debido a la transición epidemiológica que está ocurriendo tanto en Chile como en el mundo, la incidencia de DMG ha incrementado a nivel mundial desde

4% en 1980 a 20% en 2007 (Figura 1)<sup>1-3</sup>. En este mismo contexto, en el año 2010 la prevalencia de obesidad en mujeres chilenas en edad fértil (24-44 años) llegó a 29%<sup>4</sup>.

La principal complicación de la DMG es la macrosomía fetal, lo que constituye un problema médico tanto para el obstetra como para el

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Obstetricia-Ginecología, Hospital "San José". Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología.

<sup>4</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>a</sup>Médico y Estudiante de Magíster en Nutrición.

<sup>b</sup>Nutricionista, Estudiante de Magíster en Nutrición.

<sup>c</sup>PhD, Doctor en Ciencias Biológicas.

<sup>d</sup>Tecnólogo Médico.

<sup>e</sup>Estudiante de Medicina, Alumno-Ayudante. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo financiado por FONDECYT, Proyecto 1120682. Los autores declaran no tener conflictos de intereses en este manuscrito.

Las contribuciones individuales de los autores se describen al final del texto.

Recibido el 25 de junio de 2012, aceptado el 6 de diciembre de 2012.

Correspondencia a:

Dr. Pablo Olmos Coelho  
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo.  
Facultad de Medicina,  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Alameda 340, Santiago, Chile.  
Teléfono: 56-2-3543863; Fax:  
56-2-6338298.  
E-mail: polmos@med.puc.cl

neonatólogo. Para el obstetra, las consecuencias maternas son: trabajo de parto prolongado, cesárea, hemorragia postparto, laceraciones vaginales<sup>5</sup>. Para el neonatólogo, los efectos adversos de la macrosomía en el recién nacido incluyen fractura de clavícula, lesiones del plexo braquial, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, dificultad respiratoria y miocardiopatía hipertrófica<sup>6,7</sup>.

Hasta la actualidad, nos hemos referido a la “macrosomía” como un adjetivo que denota un feto grande. Sin embargo, no hay consenso en la definición de macrosomía, ya que se han estado usando tanto cifras crudas de peso como tablas de percentiles. En el primer caso, la macrosomía se define como un peso de recién nacido superior a una variedad de puntos de corte, entre los cuales el “mayor que 4.000 g” es el que ha sido usado más frecuentemente, ya que se acerca al peso correspondiente a percentil 90 para la edad gestacional de 40 semanas<sup>8</sup>. Sin embargo, como la edad gestacional es el predictor clave del peso de recién nacido, la segunda definición de macrosomía, vale decir la basada en percentil de peso al nacer, es más apropiada para estudios de diabetes gestacional, donde el término del embarazo puede fluctuar entre 37 y 40 semanas<sup>9</sup>. Por esta razón, preferimos el criterio de macrosomía de peso de recién nacido mayor que percentil 90 (Grande para Edad Gestacional, GEG) de acuerdo a las tablas del Ministerio de Salud de Chile, publicadas en 2004 (Figura 2)<sup>10</sup>.

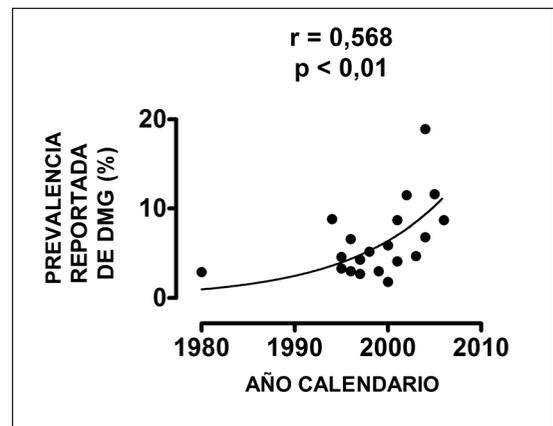
### Fisiopatología tradicional de la macrosomía en DMG: la hipótesis de Pedersen

El primer caso de diabetes gestacional fue descrito en la tesis de Doctor en Medicina de Heinrich G. Bennowitz en el año 1824<sup>11</sup>. Se trataba de una embarazada que desarrolló diabetes mellitus sintomática durante el embarazo, y cuyos síntomas (poliuria, polidipsia) y signos (glucosuria de 125 g/L) desaparecieron después del parto.

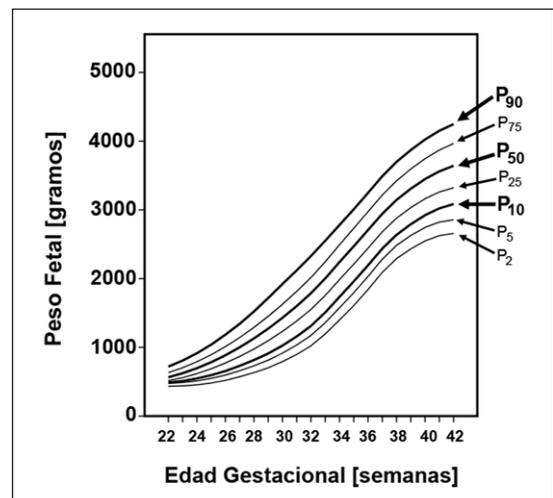
Este caso aislado no cayó en el olvido: entre 1825 y 1947 varios casos similares fueron identificados y calificados de “glucosuria benigna del embarazo”<sup>12</sup>. Sin embargo, en 1949, Gilbert<sup>13</sup> observó que las mujeres a las cuales se les diagnosticaba en la quinta década de la vida lo que hoy llamamos diabetes mellitus tipo 2, habían tenido una “mala historia obstétrica”, es decir, previamente habían

mostrado incidencias desproporcionadamente altas tanto de mortalidad perinatal (2-7 veces lo normal), así como de fetos mayores que 4 kg (4,2 veces por sobre los embarazos normales) y mayores que 5 kg (5,5 veces sobre la tasa normal)<sup>14,15</sup>. Por lo tanto, podemos decir que a partir de 1949, el término “glucosuria benigna del embarazo” dejó de ser aplicable.

Por otro lado, en 1931<sup>16</sup> y en años siguientes<sup>17,18</sup> se había observado una frecuencia de macrosomía de hasta 60-80% en neonatos de madres con



**Figura 1.** Progresión de la prevalencia reportada de diabetes mellitus gestacional (DMG) entre los años 1980 y 2010<sup>3</sup>.



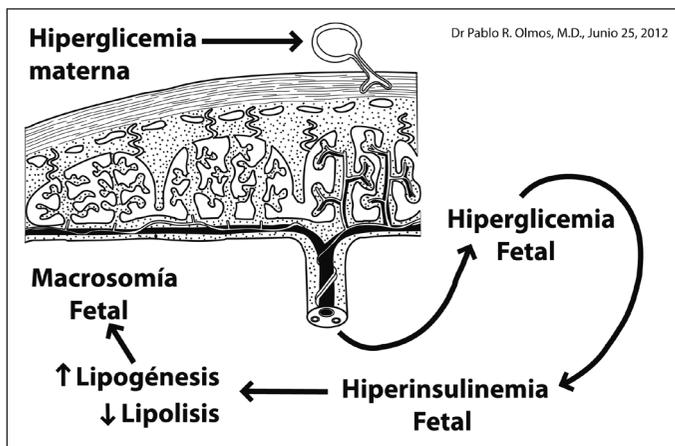
**Figura 2.** Gráfico de percentiles de peso fetal versus edad gestacional usado actualmente en Chile<sup>10</sup>. P<sub>90</sub> = percentil 90 (límite máximo normal); P<sub>75</sub> = percentil 75; P<sub>50</sub> = percentil 50 (media); P<sub>25</sub> = percentil 25; P<sub>10</sub> = percentil 10 (límite mínimo normal); P<sub>5</sub> = percentil 5; P<sub>2</sub> = percentil 2.

aquello que hoy día llamamos diabetes tipo 1. En ese contexto, el danés Jørgen Pedersen<sup>19</sup>, fue el primero en sugerir que el mal control de la diabetes tipo 1 materna daba lugar a hiperglicemia materna, la que a su vez producía hiperglicemia fetal e hiperinsulinemia fetal y, como consecuencia, macrosomía fetal a través de un incremento en la lipogénesis en los adipocitos fetales mediado por insulina (Figura 3). Adicionalmente, la insulina tiene además propiedades anabólicas similares a la hormona del crecimiento, lo que contribuye aun más al aumento del peso fetal<sup>20</sup>. Esta secuencia fue lo que se ha llamado desde entonces “la hipótesis de Pedersen”, aunque ésta nació como una explicación de la macrosomía fetal en diabetes mellitus tipo 1 pregestacional.

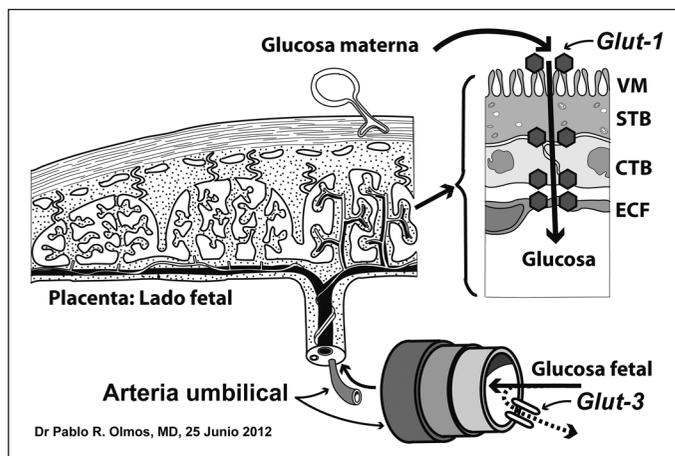
Desde 1964, cuando la DMG emergió como subtipo de la diabetes mellitus (DM)<sup>21</sup>, la hipótesis

de Pedersen fue aplicada a la DMG, de modo que el tratamiento de esta entidad ha consistido desde entonces en reducir los valores de glicemia materna, apuntando a un control glicémico óptimo, definido actualmente como glicemia en ayunas 70-90 mg/dl, pre-prandiales de 70-105 mg/dl, y 1 h postprandial 90-120 mg/dl<sup>22-24</sup>. Sin embargo, como veremos más adelante, parece ser insuficiente para evitar la macrosomía fetal.

Como se observa en la Figura 4, el transportador de glucosa GLUT 1 se expresa en vellosidades del lado materno de la placenta, sinciotrofoblasto y endotelio del lado fetal de la placenta, permitiendo el transporte facilitado de glucosa desde la madre hacia el feto. Asimismo, el endotelio de las arterias umbilicales y sus ramas expresan el transportador GLUT 3, el cual remueve parte de la glucosa sobrante de la circulación fetal



**Figura 3.** La hipótesis de Pedersen en forma gráfica<sup>19</sup>.



**Figura 4.** Fisiología normal del transporte transplacentario de glucosa. VM = vellosidades en lado materno de la placenta; STB = sinciotrofoblasto; CTB = cito-trofoblasto; ECF = endotelio del capilar del lado fetal de la placenta. (detalles en el texto)<sup>26,27,46</sup>.

(las 2 arterias umbilicales llevan sangre “venosa” desde el feto hacia la placenta), antes que ingrese al lado fetal de la placenta, lo que aumenta el gradiente de glucosa de la madre al feto, incrementando aun más la tasa de transporte materno fetal de glucosa<sup>25-27</sup>. Es decir, el transporte materno fetal de glucosa es extremadamente eficiente, de modo que pequeños incrementos de la glicemia materna provocan grandes elevaciones en el flujo de glucosa desde la madre al feto.

En un estudio publicado recientemente, demostramos que la tasa de recién nacidos GEG fue de 18%, en 251 embarazadas con DMG a pesar de un óptimo control glicémico<sup>24</sup>. Al clasificar las madres en dos grupos según su índice de masa corporal (IMC) pregestacional, las tasas de GEG fueron de 10% para el grupo sin sobrepeso y de 25% para las madres con sobrepeso pregestacional, a pesar que ambos grupos presentaban valores de glicemia media y de hemoglobina glicosilada similares al final del embarazo. Estos hallazgos muestran que puede haber macrosomía, aunque exista un adecuado control glicémico, y esto es más prevalente en el grupo de madres con sobrepeso.

Estos resultados parecerían estar en contradicción con la hipótesis de Pedersen, que plantea la secuencia patogénica de hiperglicemia materna - hiperglicemia fetal - hiperinsulinemia fetal para el origen de la macrosomía fetal asociada a DMG<sup>8</sup>. De hecho, nuestros resultados concuerdan con un artículo editorial reciente que propone que los mecanismos fisiopatológicos de la DM tipo 1 y de la DMG tienen impactos diferentes durante el embarazo: la DM tipo 1 se explica por una falla de las células beta, mientras que la DMG se origina

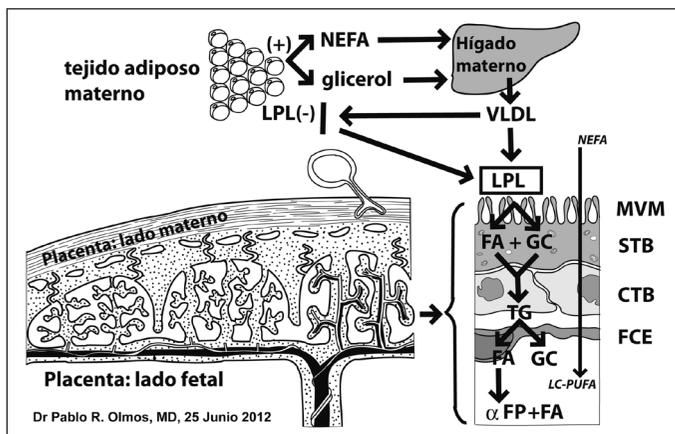
por insulino-resistencia y disfunción de las células beta<sup>28</sup>, lo cual podría determinar la exposición del feto a cambios en el metabolismo lipídico.

Ante esta situación, se han planteado otras explicaciones que darían cuenta de la macrosomía persistente en la diabetes gestacional con buen control glicémico, incluyendo el planteamiento alternativo que el sobrepeso y la obesidad pregestacionales pueden aumentar por sí mismos el riesgo de macrosomía fetal.

### Revisión propuesta a la hipótesis de Pedersen

Ya en el año 1980, Freinkel<sup>29</sup> observó que madres con DMG y buen control glicémico (para los estándares de la época) mostraban pesos de recién nacidos significativamente superiores a los de embarazos normales. A la luz de esos resultados, este autor fue el primero en sugerir que, además de la glucosa, otros nutrientes provenientes de la madre (aminoácidos o lípidos) podrían ser responsables del excesivo crecimiento fetal en la DMG. Esto se llamó la “hipótesis de Pedersen modificada”.

En 1988, MacFarlane<sup>30</sup>, enfrentando el consenso universal en el sentido que la macrosomía y el hiperinsulinismo fetal persistían incluso en madres con DMG bien controlada, se atrevió a desafiar la hipótesis de Pedersen sugiriendo que, además de la hiperglicemia materna que genera un gradiente de glucosa direccionando su transporte hacia el feto a través de la placenta, una posible hiperplasia de las células beta pancreáticas fetales, determinada genéticamente, produciría el efecto



**Figura 5.** Transporte transplacentario de triglicéridos en un embarazo normal. NEFA = *Non-Esterified Fatty Acids* (Ácidos Grasos No Esterificados); LPL = *Lipoprotein-Lipase* (Lipasa Lipoproteica); VLDL = *Very Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de muy baja densidad); FA = *Fatty Acid* (ácido graso); GC = glicerol; TG = triglicérido; a FP+FA = ácido graso transportado por la alfa-fetoproteína. LC-PUFA = *lecithin-polyunsaturated fatty acids* (ácidos grasos poli-insaturados unidos a la lecitina)<sup>40-43</sup>. Detalles en el texto.

de “atraer” glucosa desde la madre hacia la circulación fetal, en lo que llegó a llamarse “hipótesis de Pedersen extendida”.

En los años posteriores a 1988, ni las versiones “modificada” ni la “extendida” de la hipótesis de Pedersen ganaron adeptos, y el misterio de la macrosomía persistente pese a un buen control glicémico permaneció sin resolverse.

### **Obesidad pregestacional y macrosomía en embarazadas sin y con DMG**

En las últimas dos décadas, la evidencia acumulada ha mostrado que la obesidad materna constituye un factor de riesgo para eventos adversos en el embarazo, principalmente macrosomía fetal<sup>31,32</sup>.

En 2004, una exhaustiva revisión de los datos maternos y neonatales en Estados Unidos de Norteamérica mostró que la asociación estadística entre DMG y neonatos GEG estaba muy ligada a un alto IMC pregestacional, sugiriendo que el sobrepeso materno actúa como un factor de riesgo independiente para la macrosomía fetal en este grupo de pacientes<sup>33</sup>. Un año después, Ricart et al demostraron que un IMC > 26,1 Kg/m<sup>2</sup> no sólo era un factor de riesgo para macrosomía fetal, independiente de la presencia de DMG, sino que también era mejor predictor de macrosomía que el grado de hiperglicemia inicial determinada por la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO)<sup>34</sup>.

En 2010, un estudio prospectivo de 2.329 mujeres embarazadas irlandesas mostró que las madres sin DMG pero con sobrepeso u obesas tienen tasas de macrosomía de 21 y 28%, respectivamente, ambas cifras significativamente mayores que las observadas en madres con peso normal<sup>35</sup>.

Como en otros estudios, nuestro trabajo no demostró una correlación entre el aumento de peso de la madre durante el embarazo y el peso de nacimiento de los neonatos de embarazadas con DMG<sup>36</sup>. De allí, entonces, sería el sobrepeso u obesidad pregestacional el responsable del exceso de macrosomía fetal observado en los recién nacidos de madres con DMG.

### **Lípidos maternos y macrosomía en embarazos con DMG**

Como se mencionó previamente, la vía clásica de hiperglicemia materna - hiperglicemia fetal -

hiperinsulinemia fetal no explica la alta frecuencia de GEG en embarazadas con DMG y sobrepeso previo al embarazo. Como alternativa, se puede postular que el sobrepeso materno pregestacional tendría un rol clave, puesto que aumentaría el transporte de la madre hacia el feto de nutrientes diferentes a la glucosa, como los aminoácidos y/o lípidos.

Respecto de los aminoácidos, se ha demostrado que la leptina aumenta el transporte de aminoácidos de la madre hacia el feto a través del sincicio-trofoblasto<sup>37</sup>. Dada su producción en el tejido adiposo<sup>38</sup>, la hiperleptinemia asociada a sobrepeso y obesidad materna podría aumentar el flujo transplacentario de aminoácidos maternos, el cual sería responsable de la macrosomía fetal observada en el grupo de embarazadas con DMG y sobrepeso. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que no existe correlación entre los niveles maternos de leptina y el peso del neonato<sup>38,39</sup>.

En contraste con lo anterior, diferentes tipos de evidencia indirecta apuntan hacia los lípidos como posibles responsables del excesivo crecimiento fetal en embarazadas con DMG y sobrepeso que tienen un control glicémico óptimo.

Fisiológicamente, el transporte transplacentario de triglicéridos (Figura 5) se incrementa por la hipertrigliceridemia materna fisiológica del embarazo. Esta última condición se debe a dos mecanismos [a] disminución del catabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) maternas y [b] una lipólisis acelerada en el tejido adiposo. El catabolismo de las VLDL en los tejidos adiposo y muscular maternos está bloqueada parcialmente por la resistencia insulínica fisiológica del embarazo, que reduce la actividad de la lipasa lipoproteica (LPL). Por otro lado, la misma resistencia a la insulina incrementa el flujo de ácidos grasos no esterificados y glicerol hacia el hígado, determinando una mayor síntesis hepática materna de VLDL. El resultado de la hipertrigliceridemia materna es un flujo global incrementado de VLDL hacia la placenta<sup>40-43</sup>. Allí, la lipasa lipoproteica placentaria, que está presente en la membrana vellosa materna, en las células del sincicio-trofoblasto, hidroliza las moléculas de triglicéridos de las VLDL maternas en ácidos grasos libres y glicerol, los que a su vez son re-esterificados como triglicéridos en el citotrofoblasto. Finalmente, las células del endotelio capilar fetal vuelven a hidrolizar a los triglicéridos y los ácidos grasos así generados

son transportados por la alfa-fetoproteína (aFP) sanguínea hacia los tejidos fetales.

De hecho, se ha reportado recientemente una correlación positiva entre una medición única de triglicéridos maternos y el peso de los recién nacidos de madres con DMG<sup>44,45</sup>. Los mismos autores concluyeron que, aunque se requieren más estudios al respecto, en general esos hallazgos indican que “un metabolismo lipídico alterado, más que la hiperglicemia *per se*, constituye un factor de riesgo de macrosomía en DMG”. Nosotros preferimos refinar esta afirmación, estableciendo más bien que un metabolismo lipídico alterado en madres con DMG que han logrado ya un control glicémico óptimo, constituye también un factor de riesgo de macrosomía. Más específicamente, planteamos que el nutriente involucrado en la macrosomía fetal son los triglicéridos maternos, los que aumentarían por sobre lo esperado en madres que tengan sobrepeso u obesidad pregestacionales.

Aunque los estudios, tanto observacionales como de seguimiento, en humanos son capaces de proporcionar información relevante respecto de asociaciones entre factores de riesgo (como los triglicéridos en este caso) con enfermedades o resultados clínicamente significativos (como la macrosomía en DMG), este enfoque permite llevar a cabo estudios científicos “generadores” más que “verificadores” de hipótesis. Esta situación es particularmente común en el estudio de patologías asociadas al embarazo. En el caso particular que nos preocupa, de la DMG y de sus complicaciones, el investigador tiene limitadas posibilidades de intervenir, ya que habitualmente no es dable intentar manipulaciones estrictas del peso corporal o de los niveles de lípidos durante el embarazo. Para superar estas limitaciones, el uso de modelos animales de diabetes gestacional con macrosomía podría constituir un enfoque más apropiado para verificar mecanismos patogénicos subyacentes a la macrosomía y, al mismo tiempo, podría permitir el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas orientadas a una condición como la diabetes gestacional, en el contexto de la ya mencionada transición epidemiológica global.

Si se confirmara esta secuencia de eventos patogénicos, el concepto de “diabetes gestacional”, debiera ser reemplazado por el término “síndrome de sobreoferta de glucosa y triglicéridos en el embarazo”.

## Estudios futuros e implicancias en el manejo clínico

No sólo sería necesario combinar estudios clínicos prospectivos con estudios en modelos animales, sino que se hace necesario determinar los niveles fisiológicos del “perfil lipídico” a lo largo del embarazo normal, generando tablas de percentiles de triglicéridos y VLDL versus semana de gestación, en embarazadas chilenas sanas con índice de masa corporal normal pregestacional. Esto sería indispensable si se hace necesario, en el futuro cercano, controlar estrictamente los niveles de lípidos en el embarazo. Más aún, si se tiene en cuenta que la prevalencia de obesidad en mujeres chilenas en edad fértil ha alcanzado cifras alarmantes<sup>4</sup> y que la obesidad es un importante factor patogénico de hipertrigliceridemia, se hace necesario coordinar políticas de salud y educación orientadas a la prevención primaria y secundaria de la obesidad en mujeres jóvenes.

### Contribuciones individuales de los autores:

Pablo Olmos C. fue el autor principal y autor de los dibujos. Gretel Martelo P, Attilio Rigotti R, Dolores Busso P, José-Luis Santos M. hicieron la revisión de la fisiología del transporte de lípidos en el embarazo y en la placenta. Verena Reimer L, Denisse Goldenberg A, Bárbara Samith C, Ian Nicklitschek L, buscaron, encontraron y tradujeron del latín y alemán antiguo la tesis del Dr. Bennewitz (1824). Cristián Belmar J. y Rogelio González P. revisaron las tablas de crecimiento en el embarazo y contribuyeron a las correcciones a la hipótesis de Pedersen y su historia. Manuel Escalona O, Thomas Quezada B. y Jorge Faúndez P. efectuaron la compra, pago, orden y re-tabulación de las referencias antiguas (1824 a 1954).

## Referencias

1. Coustan DR. *Gestational Diabetes. Chapter 35, in: NDDG-National Diabetes Data Group. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.* NIH Publication N° 95-1468, 1995.
2. Hoffert-Gilmartin A, Ural SA, Repke JT. Gestational Diabetes Mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1 (3): 129-34.
3. Olmos PR, Belmar CG. *Diabetes y Embarazo. En: Pérez A, Donoso E. Obstetricia. 4ª Edición 2011,* Editorial Mediterráneo, Santiago, Chile.

4. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2010-2011. <http://www.nefro.cl/noticias/nacionales/106-encuesta-nacional-de-salud-2010-2011-ministerio-de-salud.html> (acceso el 28 de agosto de 2012).
5. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 517. E1-517.e6
6. Merzouk H, Khan NA. Implications of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy; Can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 519-29.
7. Chahuan SP, Grobman WA, Gherman RA, Chahuan VB, Chang G, Magann EF, Hendrix NW. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: A review. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 332-34.
8. Jolly MC, Sebire NJ, Bharris JP, Regan L, Robinson F. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: A study of 350.311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol* 2003; 111: 9-14.
9. Evers IM, Devalk HW, Mol BWJ, TerBraak EWMT, Visser GHA. Macrosomia despite good glycemic control in type 1 diabetes pregnancies; results of a nationwide study in the Netherlands. *Diabetologia* 2002; 45: 1484-9.
10. González R, Gómez R, Castro R, Inen JK, Merino P, Etchegaray A, et.al. [A national birth weight distribution curve according to gestational age in Chile from 1993 to 2000]. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1155-65.
11. Bennewitz HG. *De diabetes mellito graviditatis symptomate*: Diss. Inaug.Med. 1824. Tesis de Doctorado en Medicina. Bayerischen Staatsbibliothek, Ludwigstrasse N° 16, 80593 München, Alemania.
12. Barns HHF, Morgans ME. Prediabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1948; 55 (4): 449-54.
13. Gilbert JAL. The association of maternal obesity, large babies, and diabetes. *BMJ* 1949; 1 (4607): 702-4.
14. Miller HC, Hurwitz D, Kuder K. Fetal and neonatal mortality in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *JAMA* 1944; 124 (5): 271-5.
15. Jackson WPU. Studies in pre-diabetes. *BMJ* 1952; 2 (4786): 690-6.
16. McIlroy L, Hill G, Pillman-Williams EC. Diabetes, and pregnancy, with the record of seven cases. *Post Grad Med J* 1931; 70 (6): 159-69.
17. Lawrence RD, Oakley W. Pregnancy and Diaberes. *Quart J Med* 1942; 11: 45-75.
18. White P, Hunt H. Pregnancy complicating diabetes. A report of clinical results. *J Clin Endocrinol* 1943; 3: 500-11.
19. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol* 1954; 16: 330-42.
20. Kelly L, Evans L, Messenger D. Controversies around gestational diabetes: Practical information for family doctors. *Can Fam Physician* 2005; 51: 688-95.
21. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85.
22. Hoffert-Gilmartin AB, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1 (3): 129-34.
23. Olmos PR, Araya-Del-Pino AP, González-Carvello CA, Laso-Ulloa P, Hodgson MI, Irribarra V, et al. Near optimal glycemic control in Chilean women with type-2 diabetes: Persistent macrosomia relates to maternal prepregnancy overweight. *Diab Res Clin Pract* 2009; 85: 53-60.
24. Olmos P, Borzone G, Olmos R, Valencia C, Bravo F, Hodgson MI, et al. Gestational diabetes and prepregnancy overweight: possible factors involved in newborn macrosomia. *J Obstet Gynaecol Research* 2012; 38 (1): 208-14.
25. Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 2000; 21: 14-22.
26. Kitano T, Iizasa H, Hwang I-W, Hirose Y, Morita T, Maeda T and Nakashima E. Conditionally immortalized syncytiotrophoblast cell lines as new tools for study of the blood-placenta barrier. *Biol Pharm Bull* 2004; 27 (6): 753-9.
27. Hay Jr WW. Placental-fetal glucose Exchange and fetal glucose metabolism. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2006; 117: 321-40.
28. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it the time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204 (6): 479-87.
29. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023-35.
30. Macfarlane CM, Tsakalacos N. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem* 1988; 6 (2): 68-73.
31. Tilton Z, Hodgson MI, Donoso E, Arteaga A, Rosso P. Complications and outcome of pregnancy in obese women. *Nutrition* 1989; 5: 95-9.
32. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 419-33.
33. Ehremberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 964-8.
34. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et.al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005; 48: 1736-42.
35. Owens LA, O'Sullivan EP, K, Irwan B, Ávalos G, Gaffney G, Dunne F. ATLANTIC DIP: The impact of obesity on

- pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care* 2010; 33: 577-9.
36. Sacks D. Etiology detection and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50 (4): 980-9.
  37. Jansson N, Greenwood SL, Johansson BR, Powell TL, Jansson T. Leptin stimulates the activity of the system A aminoacid transporter in human placental villous fragments. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1205-11.
  38. Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11 (4): 269-75.
  39. Verhaeghe J, Pintiaux A, Van Herck E, Hennen G, Foidart J-M, Igout A. Placental GH, IGF-1, and Leptin during glucose challenge test in pregnant women: relation with maternal body weight, glucose tolerance, and birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2875-82.
  40. Shaefer-Graf UM, Graf K, Kulbancka I, Jjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, Herrera E. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 (9): 1858-63.
  41. Herrera E, Amusquivar E, López-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006; 65 [Suppl. 3]: 59-64.
  42. Magnusson-Olsson AL, Hamark B, Ericsson A, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2006; 47: 2551-61.
  43. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Brazert J, Sadowski K. Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 4: 5-18.
  44. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy - Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 515-25.
  45. Son GH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol* 2010; 89: 700-4.
  46. Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 2000; 21: 14-22.